

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

11 N° de publication : 2 757 159  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

21 N° d'enregistrement national : 96 15272

51 Int Cl<sup>6</sup> : C 07 D 333/38, C 07 C 203/04, A 61 K 31/38, 31/24

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 12.12.96.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 19.06.98 Bulletin 98/25.

56 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

60 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

71 Demandeur(s) : HOECHST MARION ROUSSEL  
SOCIETE ANONYME — FR.

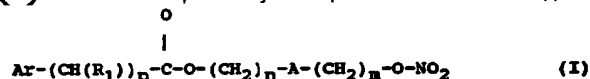
72 Inventeur(s) : DROUX SERGE, GIGLIOTTI  
GIUSEPPE, JOLY PASCAL et PETIT FRANCIS.

73 Titulaire(s) : HOECHST MARION ROUSSEL.

74 Mandataire : HOECHST MARION ROUSSEL.

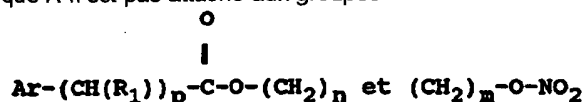
54 NOUVEAUX DERIVES NITRES ANALGESIQUES, ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTI-THROMBOTIQUES, LEUR  
PROCEDE DE PREPARATION, LEUR APPLICATION COMME MEDICAMENTS.

57 L'invention a pour objet les produits de formule (I) : — par le même atome de carbone de leur procédé de pré-



dans laquelle Ar représente un radical monocyclique ou bicyclique aromatique comportant de 5 à 10 atomes de carbone et éventuellement 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, ce radical étant lui-même substitué ou non substitué.

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, n est compris entre 0 et 8, m est compris entre 0 et 8, la somme n + m est comprise entre 0 et 8, p est égal à 0 ou 1, et A représente un radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure cyclique saturé comprenant de 3 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué, étant entendu que lorsque m = 0 l'hydrocarbure cyclique saturé ne comprend pas 5 à 7 atomes de carbone et étant entendu que A n'est pas attaché aux groupes



paration et les intermédiaires de ce procédé, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

FR 2 757 159 - A1



La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés nitrés analgésiques, anti-inflammatoires et anti-thrombotiques.

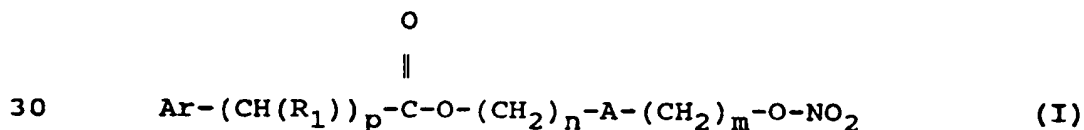
Les propriétés anti-inflammatoires et/ou analgésiques des acides arylacétique et 2-arylpropionique sont connues de l'homme du métier ; certains de ces produits tels que l'indométacine ou les acides tiaprofénique, para-isobutyl hydratropique, méta-benzoyl hydratropique, ou 2-(6-méthoxy 2-naphtyl) propionique entrent dans la composition de médicaments commercialisés.

Cependant, ces produits provoquent de façon plus ou moins accentuée des effets indésirables, notamment sur l'appareil gastro-intestinal.

On a donc cherché à diminuer de tels effets en modifiant leur structure. C'est ainsi qu'il a été trouvé que les esters  $\omega$ -nitro alcanoliques tels que ceux décrits dans les publications internationales WO 94/04484, WO 94/12463, WO 95/09831 et WO 95/30641 se révélaient moins toxiques tout en conservant leur activité pharmacologique première.

La présente invention a pour objet des produits analgésiques, anti-inflammatoires et anti-thrombotiques qui ne présentent pas les inconvénients exposés plus haut tout en ayant une activité analgésique dissociée par rapport à l'activité anti-inflammatoire.

La présente invention a pour objet les produits de formule (I) :



dans laquelle Ar représente un radical monocyclique ou bicyclic aromatique comportant de 5 à 10 atomes de carbone et éventuellement 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, ce radical étant lui-même substitué ou non substitué,

$\text{R}_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, n est compris entre 0 et 8, m est compris entre 0 et

8, la somme  $n + m$  est comprise entre 0 et 8,  $p$  est égal à 0 ou 1, et A représente un radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure cyclique saturé comprenant de 3 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué, étant entendu que lorsque  $m = 0$  l'hydrocarbure cyclique saturé ne comprend pas 5 à 7 atomes de carbone et étant entendu que A n'est pas attaché aux groupes

O

||

10  $\text{Ar}-(\text{CH}(\text{R}_1))_p-\text{C}-\text{O}-(\text{CH}_2)_n$  et  $(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{NO}_2$  par le même atome de carbone.

Par radical monocyclique ou bicyclique aromatique comportant de 5 à 10 atomes de carbone et éventuellement 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou  
15 de soufre, on désigne notamment pour Ar les radicaux, phényle, thiényl, pyrrolyl, furannyle, naphtyl, indolyle, thiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, pyridyle, benzoxazolyle.

Lorsque ce radical est substitué, il l'est notamment par  
20 un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène ou parmi les radicaux sulfo, amino, hydroxy, mercapto, alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy comportant de 1 à 4 atomes de carbone, alkylthio comportant de 1 à 4 atomes de carbone, alkylamino comportant de 1 à 4 atomes de carbone,  
25 alkényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkényloxy comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkénylthio comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkénylamino comportant de 2 à 4 atomes de carbone, ou haloalkyle comportant de 1 à 4 atomes  
de carbone et de 1 à 3 atomes d'halogène, ou parmi les radi-  
30 caux phényle, phénoxy, benzoyl, benzoyloxy, benzyle, benzyl-amino, phénéthylamino, dans lequel le noyau phényle peut être substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi les radicaux méthyle, trifluorométhyle, fluoro, chloro ou bromo, ou parmi les radicaux (cycloalkyl) alkyle, comportant de 4 à 8 atomes  
35 de carbone, ou parmi les radicaux 2-thiényl carbonyle, 1-oxo isoindol-2-yl, 2-thiényl, 1-pyrrolyl, ou (2-oxo cyclopentyl) méthyle, 1-oxo 3-phényl 2-propényle, 2,5-dihydro 1H-pyrrol-1-yl, ou imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle.

Dans une première variante préférée de l'invention, les esters de formule (I) sont ceux des acides 2-[(2-phénéthyl) amino] benzoïque (acide enfénamique), 2-[[3-(trifluorométhyl) phényl] amino] benzoïque (acide flufénamique), 2-[(2,6-  
5 dichloro 3-méthyl phényl) amino] benzoïque (acide méclofénamique), 2-[(2,6-diméthylphényl) amino] benzoïque (acide méfénamique), 2-[[3-(trifluorométhyl) phényl] amino] 3-pyridine carboxylique (acide niflumique), 2-[(3-chloro 2-méthyl phényl) amino] benzoïque (acide tolfénamique), 3-chloro 4-(2-  
10 propényloxy) benzoïque (alclofénac), 2-amino 3-benzoyl benzoïque (amfénac), 5-méthoxy 2-méthyl 1-(1-oxo 3-phényl 2-propényl) 1H-indole-4-acétique (cimmétacine), 1-(4-chloro phényl) 2,5-diméthyl 1H-pyrrole-3-acétique (clopirac), 2-[(2,6-dichloro phényl) amino] benzène acétique (diclofénac), (1,1'-biphényl)-4-acétique (felbinac), 2-(2,4-dichloro-phénoxy) benzène acétique (fenclofénac), 2-(4-chloro phényl) 4-thiazolacétique (acide fenclozique), 4-(4-chlorophényl) 2-phényl 5-thiazole acétique (fentiazac), 4-(2-méthylpropyl) benzène acétique (ibufénac), 1-(4-chlorobenzoyl) 5-méthoxy  
20 2-méthyl 1H-indole acétique (indométhacine), 1,3,4-triphényl 1H-pyrazole 5-acétique (Isofézolac), 3-(4-chloro phényl) 1-phényl 1H-pyrazole 4-acétique (lonazolac), 1-méthyl 5-(4-méthylbenzoyl) 1H-pyrrole-2-acétique (tolmétine), 4-(4-chlorobenzoyl) 1,4-diméthyl 1H-pyrrole-2-acétique (zomepi-  
25 rac), 2-(4-isobutylphényl) butanoïque (butibufen), 2-(4-phénylphényl) butyrique (xenbucine), 2-[4-[(2-méthyl 2-propényl) amino] phényl] propanoïque (alminoprofen), 2-[(4-chlorophényl) benzoxazol-5-yl] propanoïque (benoxaprofen), 2-(3-phénoxyphényl) propanoïque (fenoprofen), 2-[2-(4-fluoro  
30 phényl) benzoaxazol-5-yl] propanoïque (flunoxaprofen), 2-(3-fluoro 4-phényl phényl) propanoïque (flurbiprofen), 2-[4-(2-méthyl propyl) phényl] propanoïque (ibuprofen), 2-[4-(1,3-dihydro 1-oxo 2H-isoindol-2-yl) phényl] propanoïque (indoprofen), 2-(3-benzoyl phényl) propanoïque (ketoprofen), 2-[4-  
35 [(2-oxo cyclopentyl) méthyl] phényl] propanoïque (loxoprofen), 2-[4-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl) phényl] propanoïque (miroprofen), 2-(6-méthoxy 2-naphtyl) propanoïque (naproxen), 2-[3-chloro 4-(2,5-dihydro 1H-pyrrol-1-yl) phényl] propanoï-

que (pirprofen), 2-[4-(2-thiénylcarbonyl) phényl] propanoïque (suprofen), 2-(5-benzoyl 2-thiényl) propanoïque (acide tia-profénique), 2-acétyloxy benzoïque (aspirine), 2-acétyloxy 5-bromo benzoïque, 5-(2,4-difluoro phényl) 2-hydroxy benzoïque (diflunisal), 5-(4,5-dihydro 2-phényl 3H-benz[e]indol-3-yl) 2-hydroxy benzoïque (fendosal), 2,5-dihydroxy benzoïque (acide gentisique), 5-amino 2-hydroxy benzoïque (mésalamine), 2-(sulfo oxy) benzoïque (acide salicylsulfurique) ou 2-(2-hydroxy benzoyloxy) benzoïque (salsalate).

10 Par radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure cyclique saturé comprenant de 3 à 8 atomes de carbone, on entend pour A les radicaux 1,2-cyclopropanediyle, 1,2-cyclobutanediyle, 1,3-cyclobutanediyle, 1,2-cyclopentanedile, 1,3-cyclopentanedile, 1,2-cyclohexanedile, 1,3-cyclohexanedile, 1,4-  
15 cyclohexanedile, 1,2-cycloheptanedile, 1,3-cycloheptanedile, 1,4-cycloheptanedile, 1,2-cyclooctanedile, 1,3-cyclooctanedile, 1,4-cyclooctanedile ou 1,5-cyclooctanedile.

Lorsque A est substitué, c'est par un ou plusieurs  
20 radicaux choisis parmi les radicaux méthyle, éthyle, chloro, fluoro ou bromo.

Dans une deuxième variante préférée de l'invention, A représente un radical 1,2-cyclopropanediyle, 3,3-diméthyl 1,2-cyclopropanediyle, 1,2-cyclohexanedile ou 1,4-  
25 cyclohexanedile.

Dans une troisième variante préférée de l'invention, la somme  $m + n$  est égale à 2.

Dans une quatrième variante préférée de l'invention, Ar représente un radical 5-benzoyl 2-thiényl et  $R_1$  un radical  
30 méthyle.

L'invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) dont les noms suivent :

- le [2-(5-benzoyl 2-thiényl) propanoate de [[2-[(nitro) oxy] méthyl] cyclopropyl] méthyle (isomères trans),
- 35 - le [2-(5-benzoyl 2-thiényl) propanoate de [2,2-diméthyl 3-[(nitro) oxy] méthyl]cyclopropyl] méthyle (isomères trans),
- le [2-(5-benzoyl 2-thiényl) propanoate de [2,2-diméthyl 3-[(nitro) oxy] méthyl]cyclopropyl] méthyle (isomères cis),

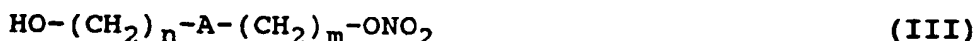
- et le [2-(6-méthoxy 2-naphthyl) propanoate de [2,2-diméthyl 3-[(nitro) oxy] méthyl]cyclopropyl] méthyle (isomères trans).

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) telle que définie précédemment, caractérisé en ce que l'acide de formule (II) :



10

ou un dérivé fonctionnel de cet acide, est estérifié par un alcool de formule (III) :



15

La réaction de formation du produit de formule (I) s'effectue de préférence en présence d'une base azotée, telle que la 4-diméthylamino pyridine, la morpholine, la N-méthyl morpholine ou la triéthylamine.

20 Par dérivés fonctionnels de l'acide de formule (II), on entend les dérivés de l'acide qui, dans la réaction acide + alcool  $\rightleftharpoons$  ester + eau, favorise le déplacement de l'équilibre vers la formation de l'ester et notamment les halogénures d'acides, les anhydrides d'acide, les amides, les  
25 azides ou les esters activés.

Comme exemple d'ester activé, on peut mentionner l'ester formé avec le 2,4-dinitrophénol ou celui formé avec l'hydroxybenzothiazole.

Comme exemple d'anhydride on peut citer par exemple ceux  
30 formés avec le chloroformiate d'isobutyle, le chlorure de pivaloyle ou le chlorure de para-toluène sulfonique.

L'anhydride peut aussi être formé in situ par action d'un carbodiimide N,N'-disubstitué, tel que le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le diisopropylcarbodiimide ou le  
35 1-(3-diméthylamino propyl) 3-éthyl carbodiimide (EDC).

Les acides de formule (II) sont connus de l'homme du métier et leur préparation est décrite dans des publications dont les références sont citées dans "THE MERCK INDEX 11th

Edition, 1980, Edited by Merck and Co Inc".

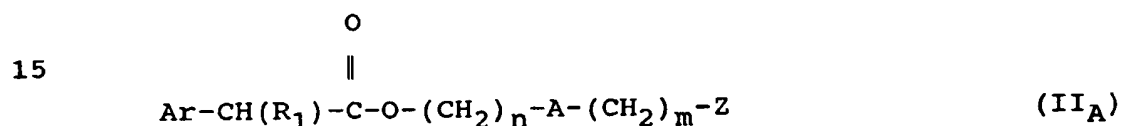
L'acide tiaprofénique peut être préparé selon les procédés décrits dans les brevets français FR 2537137, FR 2578253, FR 2537138, FR 2545085, FR 2689128 ou FR 2068425.

5 Selon une variante du procédé décrit ci-dessus, l'acide de formule (II) est estérifié par un alcool de formule (III<sub>A</sub>) :



10

dans laquelle Z représente un atome d'halogène ou un radical hydroxy pour former un ester de formule (II<sub>A</sub>) :



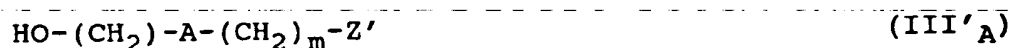
15

dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, n, A, m et Z ont la même signification que précédemment puis qui est transformé par nitration en ester de formule (I).

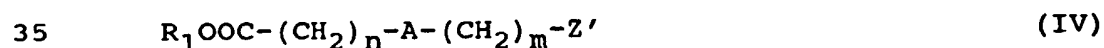
20 Les alcools de formule (III) peuvent être préparés par nitration des alcools de formule (III<sub>A</sub>). Dans tout ce qui précède, le choix de l'agent de nitration dépend du caractère primaire, secondaire ou tertiaire de la fonction alcool ou de l'halogénure en cause ; on peut utiliser notamment le

25 nitrate d'argent ou l'acide nitrique fumant.

Les dérivés halogénés de formule (III'<sub>A</sub>) :



30 dans laquelle Z' représente un atome d'halogène et correspondant aux produits de formule (III<sub>A</sub>) dans laquelle Z est un halogène, peuvent être formés par réduction des esters de formule (IV) :



35

dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, par halogénéation des hydroxy esters de formule (V) :



qui eux-mêmes sont obtenus par réduction de formyl esters de formule (VI) :

5



Certains produits de formule (III"<sub>A</sub>) :



correspondant aux produits de formule (III<sub>A</sub>) dans laquelle Z est un radical hydroxy, sont connus de l'homme du métier ou commercialisés ; d'autres peuvent être préparés par réduction de produits de formule (V) ou de formule (VI).

Les produits intermédiaires de formules (II<sub>A</sub>) et les produits intermédiaires de formule (III) dans laquelle A est un radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure cyclique comprenant 3 atomes de carbone, éventuellement substitué sont nouveaux et sont aussi objet de la présente invention.

Les produits selon la présente invention, possèdent de très intéressantes propriétés pharmacologiques. On note en particulier une activité analgésique, anti-inflammatoire et anti-thrombotique, notamment un degré de dissociation élevé entre l'activité analgésique et l'activité anti-inflammatoire, pour les produits racémiques ainsi que pour leurs énantiomères.

Ces propriétés sont illustrées plus loin dans la partie expérimentale.

Ces propriétés justifient l'utilisation des produits de formule (I) sous forme racémique ou sous forme de leurs énantiomères, à titre de médicaments antalgiques, anti-inflammatoires ou anti-thrombotiques. Les principes actifs ont une activité analgésique de type périphérique et centrale non-narcotique.

Les produits de formule (I) sont utiles dans le traitement d'affections qui nécessitent des agents analgésiques, par exemple dans le traitement de tous types de douleurs avec ou

sans dysfonctionnement du système nerveux : douleurs d'origine périphériques, cordales postérieures, thalamiques, par déafférentation, viscérales, musculaires, traumatiques, vasculaires et y compris les douleurs osseuses, par exemple dans le cas d'ostéoporose ou de fractures, l'ostéoarthrose et les douleurs d'origine inflammatoire ou auto-immune, par exemple dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde.

Les produits de formule (I) sont également utiles dans le traitement des affections qui nécessitent des agents anti-inflammatoires, par exemple dans le traitement des maladies inflammatoires aiguës ou chroniques, par exemple la polyarthrite rhumatoïde.

Les produits de formule (I) sont également utiles dans le traitement de maladies du système cardio-vasculaire et du système nerveux central, par exemple dans le cas de thrombose artérielle ou d'ischémie cérébrale.

La dose usuelle est variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause et peut être par exemple pour un adulte, de 0,1 mg à 500 mg et de préférence de 0,5 mg à 200 mg par jour, par voie orale.

L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant au moins un dérivé de formule (I) à titre de principe actif.

A titre de médicaments, les produits de formule (I) peuvent être incorporés dans des compositions pharmaceutiques destinées à la voie digestive ou parentérale.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être, par exemple, solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les capsules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les

glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Les exemples donnés ci-après illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

5 **PREPARATION 1** : 4-[[**(nitro) oxy**] méthyl] cyclohexane-1-méthanol

On mélange sous azote à 20°C une suspension de 0,5 g de cyclohexane 1,4-diméthanol commercial dans 5 cm<sup>3</sup> de trichlorométhane refroidie préalablement à 0-5°C, avec une solution  
10 de 0,12 cm<sup>3</sup> d'acide nitrique fumant (d = 1,52) dans 0,5 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique, agite pendant 2 heures, puis on ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'eau, réextrait, lave, sèche et amène à sec pour séparer après chromatographie sur silice le nitrate attendu (éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5)).

15 **PREPARATION 2** : 2-(5-benzoyl 2-thiényl) 2-propanoate de [2-(iodométhyl) cyclopropyl] méthyle (isomère trans).

**STADE A** : 2-(hydroxyméthyl) cyclopropanecarboxylate d'éthyle (trans/cis = 85/15)

On ajoute sous azote et à 2°C, 1,29 g de borohydrure de  
20 sodium à une solution de 4,83 g de 2-formyle cyclocarboxylate d'éthyle commercial dans 68 cm<sup>3</sup> de méthanol, agite pendant 1 heure, amène à sec, dilue dans 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, extrait au dichlorométhane, après traitement usuel de la phase organique, on  
25 recueille 4,16 g de l'hydroxy ester.

Analyse infra rouge dans CHCl<sub>3</sub> (en cm<sup>-1</sup>)

3615 : -OH, 1720 : C=O de l'ester.

RMN du proton à 250 MHz dans CDCl<sub>3</sub> (en ppm)

0,88 (d, d, d, J = 4,5 et 8,5 H<sub>3</sub>) et 1,24 (dt, J = 8,5 et 4,5  
30 H<sub>3</sub>) : 2H en position 3 du cyclopropane ; 1,26 (t) et 4,12 (q) : H du radical éthyle ; 1,58 (dt, J = 8,5 et 4,5 H<sub>3</sub>) : H en position 1 du cyclopropane ; 1,72 (m) : H en position 2 du cyclopropane, couplage J H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> = 4,5 H<sub>3</sub> ; 3,46 (dd, J = 7 et 11,5 H<sub>3</sub>) et 3,62 (dd, J = 6,5 et 11,5 H<sub>3</sub>) : CH-CH<sub>2</sub>-OH.

35 **STADE B** : 2-(iodométhyl) cyclopropanecarboxylate d'éthyle (racémique trans)

On ajoute à 15-20°C, sous azote 1,94 g d'iode à une solution de 2 g de triphénylphosphine, et de 0,52 g d'imida-

zole dans 15 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, agite puis verse une solution de 1 g de l'hydroxy ester préparé au stade précédent dans 5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, agite 1 heure à 20°C, filtre et rince. Après lavage par une solution à demi saturée en

5 thiosulfate de sodium, puis extraction et traitement usuel, on recueille après chromatographie 1,27 g de dérivé iodé.

Microanalyse pour C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>IO<sub>2</sub> - PM = 270,068

	C	H	I
% calculés	33,09	4,36	46,05
10 % trouvés	33,2	4,4	50,0

RMN du proton dans CDCl<sub>3</sub> à 250 MHz (en ppm)

1,27 (t) et 4,13 (q) : H du groupe éthyle ; 0,88 (ddd, J = 4,5 - 6 et 8,5 H<sub>3</sub>) et 1,45 (ddd, J = 4,5 - 5 et 9 H<sub>3</sub>) : 2H en position 3 du cyclopropyle ; 1,60 (ddd, J = 4 - 5 - 8,5 H<sub>3</sub>) ;

15 1H en position 1 du cyclopropyle ; 1,91 (m) 1H en position 2 du cyclopropyle ; 3,06 (dd, J = 8 et 10 H<sub>3</sub>) et 3,22 (dd, J = 7 et 10 H<sub>3</sub>) : 2H du groupe iodométhyle, H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub> en position trans.

STADE C : 2-(iodométhyl) cyclopropaneméthanol (racémique

20 trans)

Une solution de 2 g de l'ester préparé au stade précédent dans 60 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane est refroidit à -40°C sous azote ; on y ajoute 13,12 cm<sup>3</sup> d'hydrure de diisobutyl-aluminium à 20 % dans le toluène, agite 1 heure, laisse

25 revenir à +5°C, puis ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse normale d'acide chlorhydrique, puis 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, décante et extrait. Après traitement usuel et chromatographie, on recueille 1,136 g d'alcool.

Microanalyse pour C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>IO PM = 212,03

	C	H	I
% calculés	28,3	4,28	59,25
30 % trouvés	28,4	4,4	58,5

RMN du proton dans CDCl<sub>3</sub> à 250 MHz (en ppm)

0,62 (dt, J = 5 et 8,5 H<sub>3</sub>) et 0,85 : 2H en position 3 ; 1,07

35 (m) H en position 1 du cyclopropyle ; 1,27 (m) H en position 2 du cyclopropyle (H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub> en trans) ; 1,44 (s) H du groupe OH ; 3,06 (dd, J = 8,5 et 10) et 3,27 (dd, J = 7 et 10) 2H du groupe iodo méthyl ; 3,40 (dd, J = 7,9 et 11,5) et 3,59 (dd,

$J = 6,5$  et  $11,5$ ) 2H du groupe hydroxyméthyl.

STADE D : 2-(5-benzoyl 2-thiényl) 2-propanoate de [2-(iodométhyl) cyclopropyl] méthyle (isomères trans)

On mélange à  $0^{\circ}/+2^{\circ}\text{C}$  sous azote, 1,115 g d'acide  
 5 tiaprofénique en solution dans  $11\text{ cm}^3$  de dichlorométhane et  
 en présence de 0,056 g de 4-diméthylamino pyridine, avec 1 g  
 du dialcool préparé au stade C, puis ajoute en 1 heure et à  
 $0^{\circ}/+2^{\circ}\text{C}$  une solution de 0,97 g de dicyclohexylcarbodiimide  
 dans  $11\text{ cm}^3$  de dichlorométhane. Après agitation pendant 1  
 10 heure à  $0^{\circ}/+2^{\circ}\text{C}$  et filtration, la solution obtenue est amenée  
 à sec sous pression réduite. Après chromatographie sur silice  
 (éluant : hexane-éther isopropylique-chlorure de méthylène  
 70-10-20), on obtient 1,63 g de l'ester iodé attendu.

Spectroscopie de masse ( $M + H^+$ ) =  $455^+$

15 PM calculé : 454,33.

RMN du proton dans  $\text{CDCl}_3$  à 250 MHz (en ppm)  
 0,63 (m) (1H) et 0,86 (m) : 2H en position 3 du cyclopro-  
 pyle ; 1,12 (m) (1H) : 1H en position 1 du cyclopropyle ;  
 1,31 (m) (1H) : 1H en position 2 du cyclopropyle ; 1,65 (d) :  
 20 3H du groupe méthyle ( $\text{CH}_3\text{-CH-CO-O}$ ) ; 2,99 (d,d,  $J = 8,5$  et  
 $10\text{H}_3$ ) (1H) et 3,20 (d,d,  $J = 7$  et  $10\text{H}_3$ ) (1H) 2H du groupe  
 iodométhyle ; 3,85 (ddd) (1H) et 4,08 (m) (2H) 2H du fragment  
 $\text{CH}_2\text{-O-C=O}$  et  $\text{CH}_3\text{-CH-CO-O}$  ; 7,05 (d) (1H) ; 7,46 à 7,62 (4H)  
 et 7,85 (m) 2H : 5H du groupe phényl et 2H du groupe thiényl.

25 PREPARATION 3 : 4-[[ (nitro) oxy] méthyl] 2,2-diméthyl-  
 cyclopropane-1-méthanol (racémique trans)

STADE A : 2,2-diméthyl-cyclopropanediol (isomère trans)

Dans  $14\text{ cm}^3$  d'une solution molaire d'hydrure de lithium  
 et aluminium dans le tétrahydrofurane préalablement  
 30 refroidit à  $0^{\circ}/+5^{\circ}\text{C}$ , on ajoute en 1 heure sous azote et à  
 $0^{\circ}/+5^{\circ}\text{C}$  une solution de 1 g d'ester méthylique de l'acide  
 trans 3,3-diméthyl 2-formylcyclopropane-1-carboxylique, dont  
 un exemple de préparation est décrit dans le brevet français  
 FR 1.580.474, dans  $5\text{ cm}^3$  de tétrahydrofurane, agite pendant  
 35 1 heure 30, puis ajoute très lentement sans dépasser  $10^{\circ}\text{C}$   
 $2\text{ cm}^3$  d'acide chlorhydrique 2N puis  $10\text{ cm}^3$  d'acétate d'éthyle.  
 On agite pendant 45 minutes puis amène à sec sous pression  
 réduite. Le résidu obtenu est mis en suspension dans  $70\text{ cm}^3$

d'acétonitrile. Après agitation pendant 1 heure et filtration, la solution obtenue est amenée à sec sous pression réduite. On obtient 0,53 g de résidu sous forme d'huile. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 5 92-8), on obtient 0,306 g de produit attendu.

Analyse infra rouge dans  $\text{CHCl}_3$  (en  $\text{cm}^{-1}$ ) :

3619,3370 : -OH

RMN du proton dans  $\text{CDCl}_3$  à 250 MHz (en ppm)

0,81 (m) :  $\text{H}_1$  et  $\text{H}_3$  du cyclopropyle ; 1,10 (s) : les  $\text{CH}_3$  10 gémisés du cyclopropyle ; 3,22 (sl) : 2H mobiles ; 3,44 (dll) et 3,81 (ddl) : 2H du fragment  $\text{HO}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}$ .

STADE B : 4-[[ (nitro) oxy] méthyl] 2,2-diméthyl-cyclopropane-1-méthanol (isomère trans)

On mélange sous azote à 20°C une suspension de 0,2 g de 15 2,2-diméthyl-cyclopropanediol (isomère trans) préparé au stade A dans 4  $\text{cm}^3$  de chloroforme refroidie préalablement à 0°/+5°C, avec une solution de 0,0637  $\text{cm}^3$  d'acide nitrique fumant ( $d = 1,52$ ) et 0,2  $\text{cm}^3$  d'anhydride acétique dans 1  $\text{cm}^3$  de chloroforme. On agite pendant 2 heures, ajoute à nouveau 20 une solution de 0,0637  $\text{cm}^3$  d'acide nitrique fumant et 0,2  $\text{cm}^3$  d'anhydride acétique dans 1  $\text{cm}^3$  de chloroforme et agite pendant 2 heures à 0°/+5°C, puis ajoute lentement sans dépasser 10°C 5  $\text{cm}^3$  d'eau. On sépare la phase organique, réextrait avec du chloroforme, sèche puis amène à sec sous 25 pression réduite. On obtient 0,3 g de produit attendu sous forme d'huile.

PREPARATION 4 : 4-[[ (nitro) oxy] méthyl] 2,2-diméthyl-cyclopropane-1-méthanol (racémique cis)

STADE A : 2,2-diméthyl-cyclopropanediol (isomère cis)

30 Dans 28  $\text{cm}^3$  d'une solution molaire d'hydrure de lithium et aluminium dans le tétrahydrofurane préalablement refroidi à 0°/+5°C, on ajoute en 1 heure sous azote et à 0°/+5°C une solution de 4 g d'ester méthylique de l'acide cis 2,2-diméthyl 3-formyl cyclopropane-1-carboxylique dont un 35 exemple de préparation est décrit dans la demande de brevet européen EP 0050054, dans 10  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofurane, agite pendant 1 heure 30, puis ajoute très lentement, sans dépasser 10°C, 8  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique 2N puis amène à sec sous

pression réduite. Le résidu obtenu est mis en suspension dans 200 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. Après agitation pendant une nuit, filtration sur silice et lavage, la solution obtenue est amenée à sec sous pression réduite. On obtient 2,63 g de  
5 produit attendu sous forme d'huile.

Analyse infra rouge dans CHCl<sub>3</sub> (en cm<sup>-1</sup>) :

3619 : -OH

RMN du proton dans CDCl<sub>3</sub> à 250 MHz (en ppm)

1,05 (s) 1,09 (s) : les CH<sub>3</sub> géminés du cyclopropyle ; 1,07  
10 (masqué) : H<sub>1</sub> et H<sub>3</sub> du cyclopropyle ; 3,00 (s large : 2H  
mobiles ; 3,51 (m) et 3,98 (m) : 2H du fragment HO-CH<sub>2</sub>-CH.  
STADE B : 4-[[ (nitro) oxy] méthyl] 2,2-diméthyl-cyclopropane-  
1-méthanol (racémique cis)

On mélange sous azote à 20°C une suspension de 2,5 g de  
15 2,2-diméthyl-cyclopropanediol (isomère cis) obtenu au stade A  
dans 40 cm<sup>3</sup> de chloroforme refroidie préalablement à 0°/+5°C,  
avec une solution de 1,58 cm<sup>3</sup> d'acide nitrique fumant (d =  
1,52) et 6,3 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique dans 12 cm<sup>3</sup> de chloro-  
forme, agite pendant 1 heure 30, refroidit à 0°/+5°C puis  
20 ajoute lentement, sans dépasser 10°C, 50 cm<sup>3</sup> d'eau. On sépare  
la phase organique, réextrait avec du chloroforme, sèche puis  
amène à sec sous pression réduite. On obtient 4,26 g de  
produit attendu sous forme d'huile.

EXEMPLE 1 : [2-(5-benzoyl 2-thiényl) propanoate de  
25 [4-[[ (nitro) oxy] méthyl] cyclohexyl] méthyle,

On refroidit sous azote à 0-5°C une solution contenant  
0,275 g d'acide tiaprofénique, 5 ml de dichlorométhane,  
0,0138 g de 4-diméthylamino pyridine, 0,2 g de l'alcool  
préparé selon la préparation 1, puis on ajoute une solution  
30 de 0,261 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 2,6 cm<sup>3</sup> de  
dichlorométhane, agite pendant 1 heure, filtre et rince.  
Après chromatographie, on obtient 0,372 g de l'ester attendu.  
Microanalyse : PM = 431,512

	C	H	N	S
35 % calculés	51,242	5,845	3,25	7,436
% trouvés	51,3	5,0	3,2	7,2

Analyse infra rouge dans CHCl<sub>3</sub> (en cm<sup>-1</sup>)

1734 : C=O de l'ester non conjugué ; 1632 : C=O conjugué +

(ONO<sub>2</sub>) ; 1600, 1578, 1528, 1490 (f) : hétérocycle + phényl.

**EXEMPLE 2** : [2-(5-benzoyl 2-thiényl) propanoate de [[2-[(nitro) oxy] méthyl] cyclopropyl] méthyle (isomères trans),

On mélange 7 heures à température ambiante, une solution  
5 contenant 1,5 g du produit préparé selon la préparation 2,  
30 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et 0,673 g de nitrate d'argent. Après  
traitement usuel, on recueille 0,86 g du produit attendu.

Spectroscopie de masse (PM = 389,43)

MH<sup>+</sup> = 390<sup>+</sup> MNa<sup>+</sup> = 412<sup>+</sup>

10 Analyse infra rouge dans CHCl<sub>3</sub> (en cm<sup>-1</sup>)

1735 : C=O ester ; 1633 : C=O conjugué + (ONO<sub>2</sub>) ; 1600, 1578,  
1528 et 1490 : aromatique + hétérocycle.

RMN du proton dans CDCl<sub>3</sub> à 250 MHz (en ppm)

0,72 (m) : 2H en position 3 du cyclopropyle ; 1,24 (m) : 2H  
15 en positions 1 et 2 du cyclopropyle ; 1,65 (d, J = 7Hz) : 3H  
du groupe méthyle du fragment CH<sub>3</sub>-CH-COO ; 7,04 (d) : 1H en  
position 3 du thiényle ; 7,50 (d) : 1H en position 4 du  
thiényle ; 7,51 (m) : 2H en positions 3 et 5 du phényle ;  
7,58 (m) : 1H en position 4 du phényle ; 7,85 (m) : 2H en  
20 positions 2 et 6 du phényle.

**EXEMPLE 3** : [2-(5-benzoyl 2-thiényl) propanoate de [2,2-  
diméthyl 3-[[ (nitro) oxy] méthyl] cyclopropyle] méthyle  
(isomères trans)

On refroidit sous azote à 0°/+5°C une solution contenant  
25 0,594 g d'acide tiaprofénique, 12 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane,  
0,03 g de 4-diméthylamino pyridine, 0,3 g de l'alcool préparé  
au stade B de la préparation 3, puis on ajoute en 1 heure 30  
une solution de 0,471 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans  
12 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, agite pendant 1 heure 30,  
30 filtre et amène à sec sous pression réduite. Après chroma-  
tographie sur silice (éluant : hexane-chlorure de méthylène-  
éther diisopropylique 6-3-1), on obtient 0,204 g de produit  
attendu.

Analyse infra rouge dans CHCl<sub>3</sub> (en cm<sup>-1</sup>) :

35 1734 : C=O de l'ester non conjugué ; 1632 : C=O conjugué +  
(ONO<sub>2</sub>) ; 1600, 1578, 1528, 1490 : aromatique + hétérocycle

RMN du proton dans CDCl<sub>3</sub> à 250 MHz (en ppm) :

1,10 (s) 1,2 (s) 1,13 (s) (6H) : les CH<sub>3</sub> géminés en position

2 du cyclopropyle ;  $\approx$  1,00 (m) (2H) :  $H_1$  et  $H_3$  du cyclopropyle ; 1,65 (d,  $J=7\text{Hz}$ ) (3H) : Méthyl du fragment  $\text{CH}_3\text{-CH-C=}$  ; 3,98 à 4,28 (3H) : dont (1H) du fragment  $\text{CH}_3\text{-CH-C=}$  et (2H) du fragment  $\text{CH-CH}_2\text{-ONO}_2$  ; 4,40 à 4,51 (2H) :  $\text{CH}_2$  du fragment  
 5  $\text{COO-CH}_2\text{-CH}$  ; 7,05 (d) (1H) :  $=\text{CH}$  en position 3' du thiényle ; 7,45 à 7,55 (3H) : dont 1H en position 4' du thiényle et 2H en position 3" et 5" du phényle ; 7,5 (m) (1H) :  $=\text{CH}$  en position 4" du phényle ; 7,85 (m) (2H) :  $=\text{CH}$  en position 2" et 6" du phényle.

10 **EXEMPLE 4** : [2-(5-benzoyl 2-thiényl) propanoate de [2,2-diméthyl 3-[[nitro) oxy] méthyl] cyclopropyle] méthyle (isomères cis)

On refroidit sous azote à  $0^\circ/+5^\circ\text{C}$  une solution contenant 3,33 g d'acide tiaprofénique, 65  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, 0,165  
 15 g de 4-diméthylamino pyridine, 2,13 g de l'alcool préparé au stade B de la préparation 4, puis on ajoute en 1 heure une solution de 2,61 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 65  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène, agite pendant 1 heure, filtre et amène à sec sous pression réduite. Après chromatographie  
 20 sur silice (éluant : hexane-chlorure de méthylène-éther diisopropylique 6-3-1), on obtient 1,18 g de produit attendu. Analyse infra rouge dans  $\text{CHCl}_3$  (en  $\text{cm}^{-1}$ ) :

1735 : C=O de l'ester non conjugué ; 1632 : C=O conjugué + ( $\text{ONO}_2$ ) ; 1600, 1578, 1528, 1490 : aromatique + hétérocycle  
 25 RMN du proton dans  $\text{CDCl}_3$  à 250 MHz (en ppm) : 1,07 (s) 1,09 (s) (3H) 1,12 (s) (3H) : les  $\text{CH}_3$  géminés du cyclo propyle ;  $\approx$  1,24 (m) (2H) :  $H_1$  et  $H_3$  du cyclo propyle ; 1,65 (d) (3H) : le  $\text{CH}_3$  du fragment  $=\text{C-CH-CH}_3$  ; 4,06 (q) (1H) : le CH du fragment  $=\text{C-CH-CH}_3$  ; 4,23 (m) (1H) 4,47 (m) (1H) :  
 30  $\text{CH}_2$  du fragment  $\text{O-CH}_2\text{-CH}$  ; 7,03 (d) (1H) :  $H_3$  du thiényle ;  $\approx$  7,50 (m) (3H) 7,59 (m) (1H) 7,84 (m) (2H) :  $H_4$  du thiényle et  $=\text{CH}$  aromatiques de  $\Phi\text{-C=}$ .

**EXEMPLE 5** : [2-(6-méthoxy 2-naphtyl)propanoate de [2,2-diméthyl 3-[[nitro) oxy] méthyl] cyclopropyle] méthyle (isomères  
 35 trans)

On refroidit sous azote à  $0^\circ/+5^\circ\text{C}$  une solution contenant 0,33 g de naproxène, 6,57 ml de chlorure de méthylène, 0,0165 g de 4-diméthylamino pyridine, 0,25 g de l'alcool

préparé au stade B de la préparation 3, puis on ajoute une solution de 0,294 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 6,57 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, agite pendant 1 heure, filtre et amène à sec sous pression réduite. Après chromatographie sur silice (éluant : hexane-chlorure de méthylène-éther diisopropylique 6-3-2), on obtient 0,067 g de produit attendu.

Analyse infra rouge dans CHCl<sub>3</sub> (en cm<sup>-1</sup>) :

1728 : C=O de l'ester non conjugué ; 1631 : C=O conjugué +  
10 (ONO<sub>2</sub>) ; 1607, 1507 : aromatique

RMN du proton dans CDCl<sub>3</sub> à 400 MHz (en ppm) :

0,86 (m) (1H) 0,95 (m) (1H) : H<sub>1</sub> et H<sub>3</sub> du cyclo propyle ;  
1,04 (s) (3H) 1,05 (s) (3H) : les CH<sub>3</sub> géminés du cyclo propyle ; 1,60 (d) (3H) : CH<sub>3</sub> du fragment CH<sub>3</sub>-CH-C= ; 3,87 (m)  
15 (1H) : CH du fragment CH<sub>3</sub>-CH-C= ; 4,09 (m) (2H) : CH<sub>2</sub> du fragment COO-CH<sub>2</sub>-CH ; 4,23 (dd) (1H) 4,34 (dd) (1H) : 2H du fragment CH-CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub> ; 7,14 (m) (2H) 7,40 (dd) (1H) 7,68 (sl) (1H) 7,72 (d) (2H) : les =CH aromatiques.

#### Activité pharmacologique

#### 20 A) Activité analgésique :

##### a) Animaux :

Les expériences ont été réalisées chez des rats mâles Sprague Dawley CD (Charles River) d'un poids corporel compris entre 100 et 120 g. Le nombre d'animaux est de 10 par groupe.

##### 25 b) Produits :

Les produits étudiés ont été mis en suspension dans de la méthyl cellulose à 0,5 % additionnée de polysorbate 80 à raison de 1 µl pour 1 mg de produit et administrés par voie orale sous un volume de 5 ml/kg chez le rat.

##### 30 c) Méthode de tests :

L'activité analgésique a été déterminée par le test des étirements provoqués par l'acide acétique.

Le test a été réalisé selon la méthode de R. Koster, M. Anderson et E.J. Debeer (Fed. Proc. 1959, 18, p. 412). Les  
35 rats reçoivent une injection intra-péritonéale d'acide acétique à la dose de 100 mg/kg (10 ml/kg d'une solution aqueuse à 1 %). Les étirements sont dénombrés 5 minutes après l'injection de l'irritant pendant une période de 15 minutes.

Les produits étudiés ont été administrés oralement 3 heures avant l'injection d'acide acétique, le groupe d'animaux témoins ne recevant que le véhicule. L'activité analgésique est exprimée par la réduction du nombre des étirements des groupes traités par rapport au groupe témoin.

d) Expression des résultats et calculs statistiques :

Les données expérimentales sont exprimées sous la forme de moyennes  $\pm$  l'erreur standard à la moyenne (esm).

L'analyse statistique a été effectuée selon le test de C. W. Dunnet (J. Am. Stat. Assoc. 1955, 50, p. 1096) et définie de la façon suivante : \* $p < 0,05$  ; \*\* $p < 0,01$ .

Les résultats sont exprimés par la dose active 50 % ( $DA_{50}$ ) calculée par régression linéaire selon la méthode des moindres carrés au moyen d'un ordinateur.

15 e) Résultats :

TABLEAU 1 : Activité des produits de l'invention sur le test des étirements induits par l'acide acétique chez le rat (administration orale unique, -3 h).

		Doses mg/kg po	Nombre des étirements (m $\pm$ esm)	Inhibition %
20	Témoin	0	61 $\pm$ 7	
	Produit ex. 2	0,05	50 $\pm$ 7	18
		0,1	51 $\pm$ 7	16
		0,5	36 $\pm$ 6*	41
		1	25 $\pm$ 5**	59
25	Témoin	0	43 $\pm$ 6	
	Produit ex. 2	0,5	35 $\pm$ 6	19
		1	22 $\pm$ 6	49
		5	8 $\pm$ 3**	81
		10	18 $\pm$ 6**	63
30	Témoin	0	61 $\pm$ 7	
	Produit ex. 2	0,5	31 $\pm$ 8	49
		1	23 $\pm$ 6**	61
		5	13 $\pm$ 4**	79
		10	15 $\pm$ 5**	75

n = 10 rats/groupe

\*  $p < 0,05$ ,

\*\*  $p < 0,01$  selon le test de Dunnett

La  $DA_{50}$  calculée du produit de l'exemple 2 est égale à 0,9  
5 (0,4-1,7) mg/kg par voie orale.

Dans le test ci-dessus, la  $DA_{50}$  calculée de l'acide tiapro-  
fénique (surgam) est égale à 0,8 (0,2-4,3) mg/kg par voie  
orale.

#### 10 B) Activité anti-inflammatoire :

##### a - Animaux :

Les expériences ont été réalisées chez des rats mâles  
Sprague Dawley CD (Charles River) d'un poids corporel compris  
entre 180 et 210 g. Le nombre d'animaux est de 8 à 10 par  
15 groupe.

##### b - Produits

Les produits étudiés ont été mis en suspension comme  
indiqué précédemment.

##### c - Méthode de test :

20 L'activité anti-inflammatoire a été déterminée par la  
méthode de l'oedème plantaire provoqué par la carraghénine.  
Le test repose sur l'effet phlogogène de la carraghénine.

La carraghénine est injectée sous l'aponévrose plantaire  
d'une patte postérieure à la dose de 0,5 mg, dissout dans  
25 0,05 cm<sup>3</sup> de solution saline. Le volume de la patte est mesuré  
à l'aide d'un pléthysmomètre à eau avant l'injection, puis  
3 h ou 5 heures après l'injection. La différence entre les 2  
volumes représente le degré d'inflammation.

Les produits étudiés ont été administrés oralement  
30 simultanément à la carraghénine.

Les résultats sont exprimés par la dose active qui  
réduit l'oedème de 30 % ( $DA_{30}$ ) déterminée expérimentalement.

Le produit de l'exemple 2 a été administré aux doses 2 à  
50 mg/kg. La  $DA_{30}$  du produit de l'exemple 2 est estimée à  
35 10-50 mg/kg par voie orale.

Dans le test ci-dessus, l'acide tiaprofénique (surgam),  
administré aux doses 0,2 à 50 mg/kg, a une  $DA_{30}$  de 1 mg/kg  
par voie orale.

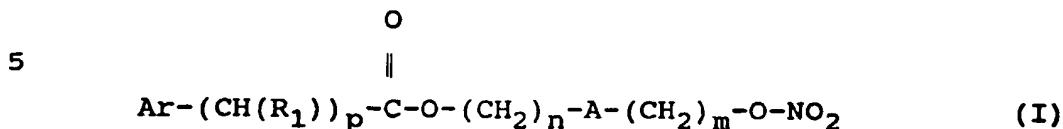
A partir des résultats d'activités analgésique et anti-inflammatoire déterminées ci-dessus, on évalue la dissociation éventuelle de ces activités :

5	Analgesie	Inflammation	Rapport de
	DA <sub>50</sub>	DA <sub>30</sub>	dissociation
	mg/kg	mg/kg	DA <sub>30</sub> /DA <sub>50</sub>
produit de l'ex. 2	0,9	10-50	- 10-50
acide tiaprofénique	0,8	1	- 1
10			

Les résultats obtenus montrent une dissociation plus élevée de l'activité analgésique et de l'activité anti-inflammatoire pour le produit de l'exemple 2, que pour le produit parent.

## REVENDECATIONS

1) Les produits de formule (I) :



dans laquelle Ar représente un radical monocyclique ou bicyclic aromatique comportant de 5 à 10 atomes de carbone et éventuellement 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, ce radical étant lui-même substitué ou non substitué,

$\text{R}_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, n est compris entre 0 et 8, m est compris entre 0 et 8, la somme n + m est comprise entre 0 et 8, p est égal à 0 ou 1, et A représente un radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure cyclique saturé comprenant de 3 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué, étant entendu que lorsque m = 0 l'hydrocarbure cyclique saturé ne comprend pas 5 à 7 atomes de carbone et étant entendu que A n'est pas attaché aux groupes

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Ar}-(\text{CH}(\text{R}_1))_p-\text{C}-\text{O}-(\text{CH}_2)_n \text{ et } (\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{NO}_2 \end{array}$$

par le même atome de carbone.

2) Les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, esters des acides 2-[(2-phénéthyl) amino] benzoïque (acide enfénamique), 2-[[3-(trifluorométhyl) phényl] amino] benzoïque (acide flufénamique), 2-[(2,6-dichloro 3-méthyl phényl) amino] benzoïque (acide méclofénamique), 2-[(2,6-diméthylphényl) amino] benzoïque (acide méfénamique), 2-[[3-(trifluorométhyl) phényl] amino] 3-pyridine carboxylique (acide niflumique), 2-[(3-chloro 2-méthyl phényl) amino] benzoïque (acide tolfénamique), 3-chloro 4-(2-propényloxy) benzoïque (alclofénac), 2-amino 3-benzoyl benzoïque (amfé-nac), 5-méthoxy 2-méthyl 1-(1-oxo 3-phényl 2-propényl) 1H-indole-4-acétique (cimmétacine), 1-(4-chloro phényl) 2,5-diméthyl 1H-pyrrole-3-acétique (clopirac), 2-[(2,6-

- dichloro phényl) amino] benzène acétique (diclofénac),  
 (1,1'-biphényl)-4-acétique (felbinac), 2-(2,4-dichloro-  
 phénoxy) benzène acétique (fenclofénac), 2-(4-chloro phényl)  
 4-thiazolacétique (acide fenclozique), 4-(4-chlorophényl)  
 5 2-phényl 5-thiazole acétique (fentiazac), 4-(2-méthylpropyl)  
 benzène acétique (ibufénac), 1-(4-chlorobenzoyl) 5-méthoxy  
 2-méthyl 1H-indole acétique (indométhacine), 1,3,4-triphényl  
 1H-pyrazole 5-acétique (Isofézolac), 3-(4-chloro phényl)  
 1-phényl 1H-pyrazole 4-acétique (lonazolac), 1-méthyl 5-(4-  
 10 méthylbenzoyl) 1H-pyrrole-2-acétique (tolmétine), 4-(4-  
 chlorobenzoyl) 1,4-diméthyl 1H-pyrrole-2-acétique (zomepi-  
 rac), 2-(4-isobutylphényl) butanoïque (butibufen), 2-(4-  
 phénylphényl) butyrique (xenbucine), 2-[4-[(2-méthyl 2-propé-  
 nyl) amino] phényl] propanoïque (alminoprofen), 2-[(4-chloro-  
 15 phényl) benzoxazol-5-yl] propanoïque (benoxaprofen), 2-(3-  
 phénoxyphényl) propanoïque (fenoprofen), 2-[2-(4-fluoro  
 phényl) benzoaxazol-5-yl] propanoïque (flunoxaprofen), 2-(3-  
 fluoro 4-phényl phényl) propanoïque (flurbiprofen), 2-[4-(2-  
 méthyl propyl) phényl] propanoïque (ibuprofen), 2-[4-(1,3-  
 20 dihydro 1-oxo 2H-isoindol-2-yl) phényl] propanoïque (indo-  
 profen), 2-(3-benzoyl phényl) propanoïque (ketoprofen), 2-[4-  
 [(2-oxo cyclopentyl) méthyl] phényl] propanoïque (loxopro-  
 fen), 2-[4-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl) phényl] propanoïque  
 (mioprofen), 2-(6-méthoxy 2-naphtyl) propanoïque (naproxen),  
 25 2-[3-chloro 4-(2,5-dihydro 1H-pyrrol-1-yl) phényl] propanoï-  
 que (pirprofen), 2-[4-(2-thiénylcarbonyl) phényl] propanoïque  
 (suprofen), 2-(5-benzoyl 2-thiényl) propanoïque (acide tia-  
 profénique), 2-acétyloxy benzoïque (aspirine), 2-acétyloxy  
 5-bromo benzoïque, 5-(2,4-difluoro phényl) 2-hydroxy ben-  
 30 zoïque (diflunisal), 5-(4,5-dihydro 2-phényl 3H-benz[e]indol-  
 3-yl) 2-hydroxy benzoïque (fendosal), 2,5-dihydroxy benzoïque  
 (acide gentisique), 5-amino 2-hydroxy benzoïque (mésalamine),  
 2-(sulfo oxy) benzoïque (acide salicylsulfurique) ou 2-(2-  
 hydroxy benzoyloxy) benzoïque (salsalate).  
 35 3) Les produits de formule (I) telle que définie à l'une  
 quelconque des revendications 1 ou 2, dans laquelle A repré-  
 sente un radical 1,2-cyclopropanediyle, 3,3-diméthyl 1,2-  
 cyclopropanediyle, 1,2-cyclohexanediyle ou 1,4-cyclohexane-

diyle.

4) Les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle la somme  $m + n$  est égale à 2.

5) Les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 2 à 4, dans laquelle Ar représente un radical 5-benzoyl 2-thiényle et  $R_1$  un radical méthyle.

6) Les produits de formule (I) dont les noms suivent :

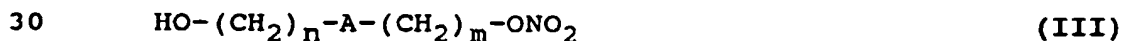
- 10 - le [2-(5-benzoyl 2-thiényle) propanoate de [[2-[(nitro) oxy] méthyle] cyclopropyle] méthyle (isomères trans),  
 - le [2-(5-benzoyl 2-thiényle) propanoate de [2,2-diméthyle 3-[(nitro) oxy] méthyle]cyclopropyle] méthyle (isomères trans),  
 - le [2-(5-benzoyl 2-thiényle) propanoate de [2,2-diméthyle  
 15 3-[(nitro) oxy] méthyle]cyclopropyle] méthyle (isomères cis),  
 - et le [2-(6-méthoxy 2-naphthyle) propanoate de [2,2-diméthyle 3-[(nitro) oxy] méthyle]cyclopropyle] méthyle (isomères trans).

7) Procédé de préparation des composés de formule (I) telle que définie précédemment, caractérisé en ce que l'acide de  
 20 formule (II) :



25

dans laquelle Ar,  $R_1$  et  $p$  ont la même signification que précédemment, ou un dérivé fonctionnel de cet acide, est estérifié par un alcool de formule (III) :



dans laquelle  $n$ ,  $m$  et A ont la même signification que précédemment.

8) Variante du procédé tel que défini à la revendication 7,  
 35 caractérisé en ce que l'acide de formule (II) :



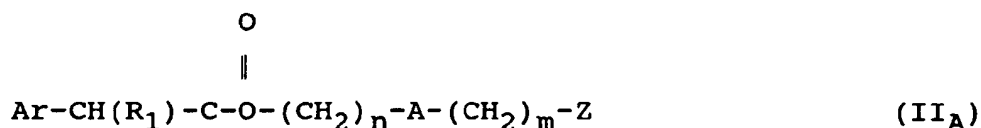
5 dans laquelle Ar, R1 et p ont la même signification que précédemment, ou un dérivé fonctionnel de cet acide est estérifié par un alcool de formule (III<sub>A</sub>) :



10

dans laquelle n, A et m ont la même signification que précédemment et dans laquelle Z représente un atome d'halogène ou un radical hydroxy pour former un ester de formule (II<sub>A</sub>) :

15



20 dans laquelle Ar, R1, n, A, m et Z ont la même signification que précédemment, puis est transformé par nitration en ester de formule (I).

9) A titre des produits intermédiaires, les produits de formule (II<sub>A</sub>) telle que définie à la revendication 8.

25 10) A titre de produits intermédiaires, les produits de formule (III) telle que définie à la revendication 7 dans laquelle A est un radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure cyclique comprenant 3 atomes de carbone, éventuellement substitué.

30 11) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 5 sous forme racémique ou sous forme de leurs énantiomères.

12) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 6 sous forme racémique ou sous

35 forme de leurs énantiomères.

13) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif l'un des produits de formule (I) définie à l'une quelconque des revendications 1 à 5.

14) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif l'un des produits de formule (I) définie à la revendication 6.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE**  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 539406  
FR 9615272

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,X	WO 95 30641 A (NICOX LIMITED) * le document en entier * ---	1-14
X	WO 96 34848 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) * le document en entier * ---	1-14
D,X	WO 94 12463 A (HCT-HEALTH CARE TRADING LTD.) * le document en entier * ---	1-14
D,X	WO 94 04484 A (CORLAY S.L.) * le document en entier * ---	1-14
D,X	WO 95 09831 A (NICOX LIMITED) * le document en entier * ---	1-14
X	WO 92 01668 A (ITALFARMACO S.P.A.) * le document en entier * -----	1-14
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C07D C07C
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
20 Août 1997		Allard, M
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

2

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)